

PCT

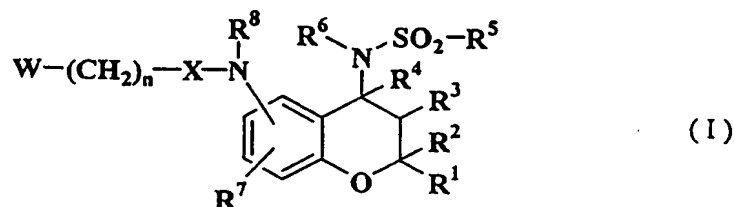
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07D 311/68, A61K 31/352, 31/353, A61P 9/06	A1	(11) 国際公開番号 WO00/58300 (43) 国際公開日 2000年10月5日(05.10.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01364 (22) 国際出願日 2000年3月7日(07.03.00) (30) 優先権データ 特願平11/81767 1999年3月25日(25.03.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 谷川啓造(TANIKAWA, Keizo)[JP/JP] 生瀬一彦(OHRAI, Kazuhiko)[JP/JP] 柳原一史(YANAGIHARA, Kazufumi)[JP/JP] 繁田幸宏(SHIGETA, Yukihiro)[JP/JP] 〒274-8507 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社 中央研究所内 Chiba, (JP) 山下 徹(YAMASHITA, Toru)[JP/JP] 松田智行(MATSUDA, Tomoyuki)[JP/JP] 〒349-0294 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社 生物科学研究所内 Saitama, (JP)		(74) 代理人 専 経夫, 外(HANABUSA, Tsuneo et al.) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1丁目6番地 お茶の水スクエアB館 専特許事務所内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AU, CA, CN, CZ, HU, IL, KR, LT, NO, NZ, RO, RU, SI, SK, UA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: CHROMAN DERIVATIVES (54)発明の名称 クロマン誘導体 <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;">(I)</div>		
(57) Abstract Chroman derivatives represented by general formula (I) and salts of the same; and medicines, particularly arrhythmia remedies, containing the derivatives or the salts as the active ingredient wherein R ¹ and R ² are each independently hydrogen or C ₁ -C ₆ alkyl; R ³ is hydroxyl or -OC(=O)R ⁹ ; R ⁴ is hydrogen or unites with R ³ to form a bond; R ⁶ is hydrogen, C ₁ -C ₆ alkyl, or C ₃ -C ₆ cycloalkyl; R ⁷ is hydrogen, halogeno, nitro, formamido, amino, C ₁ -C ₆ alkylcarbonylamino, or the like; R ⁵ is pyridyl or phenyl; R ⁸ is hydrogen or C ₁ -C ₄ alkyl; n is an integer of 0 to 4; X is C(=O), CH ₂ , SO ₂ , or NR ¹⁴ C(=O); and W is an optionally substituted aromatic group or a group derived from a cyclic amide whose ring is constituted of 5 to 7 members.		

(57)要約

本発明は、次式 (I)



〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して水素原子又は C_{1-6} アルキル基を意味し、 R^3 は、水酸基若しくは $-OC(=O)R^9$ を意味し、 R^4 は、水素原子を意味するか又は R^3 と一緒に結着を意味し、 R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基を意味し、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、ホルムアミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基等を意味し、 R^5 はピリジル基又はフェニル基を意味し、 R^8 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を意味し、 n は、 $0-4$ の整数を意味し、 X は、 $C(=O)$ 、 CH_2 、 SO_2 又は $NR^{14}C(=O)$ を意味し、 W は、置換基を有していてもよい芳香族基又は $5-7$ 員環の環状アミドを意味する。〕により表されるクロマン誘導体又はその塩、および該誘導体又はその塩を有効成分とする医薬、特に不整脈治療剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BS	バハマ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BT	ブータン	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CC	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CD	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CE	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CF	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CH	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CI	コート・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CK	キプロス	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CM	コンゴ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
CO	コロンビア	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
CR	コスタ・リカ	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

クロマン誘導体

技術分野

本発明は、不応期延長作用を有するクロマン誘導体に関するものであり、ヒトを含む哺乳動物に対する不整脈の治療に用いられるものである。

背景技術

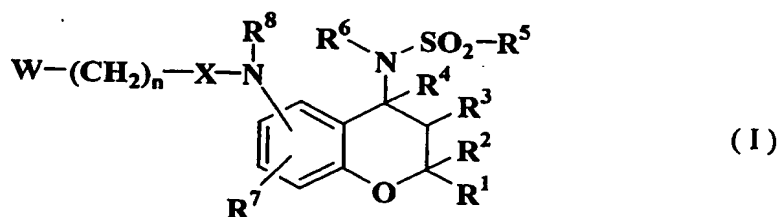
不応期延長作用は抗不整脈作用の奏功機序の1つであり、臨床の不整脈に対する有効性を外挿しうる重要な指標である。不応期延長作用を主たる機序とする従来の抗不整脈薬（例えば Vaughan Williams による抗不整脈薬分類の第3群に属する d - ソタロールなど）は、不応期延長作用と関連のある心室筋活動電位の延長に基づく torsades de pointes 等の突然死を誘発しうる極めて危険な不整脈誘発作用が重大な課題とされており、心房筋が主体の不整脈（上室性頻拍症、心房粗動、心房細動など）に対する治療の問題になっている。

この課題を解決するために本発明者らは、心室筋よりも心房筋に選択的な不応期延長作用を有する化合物の探索研究を実施し、一般式（I）で表される化合物に、心室筋の不応期および活動電位に影響することなく心房筋に選択的な不応期延長作用があることを見出した。本発明者らの発見の既存技術との違いは、これらの化合物群に対して心房筋に選択的な不応期延長作用を付与し得たところにあり、このことは、摘出した心室筋の活動電位持続時間に影響しないこと、および麻酔動物の心電図QTに影響を及ぼさないことによっても示されている。以上のことから、本化合物は心室筋における不整脈誘発作用を持ち合わせず、既存技術に比べて心房筋が主体の不整脈においてより安全な使用に貢献できる可能性を提供しうるものである。この技術は、心房性不整脈に係わる、例えば発作性、慢性、手術前、手術中あるいは手術後の抗心房細動剤、抗心房粗動剤、抗心房性頻脈剤としての治療あるいは予防的な利用、心房性不整脈に基づく塞栓症への進展予防、心房性不整脈あるいは頻脈を原因とする心室性不整脈あるいは頻脈への移行の予防、心室性不整脈あるいは頻脈に移行しうる心房性不整脈あるいは頻脈予防作用に基づく生命予後悪化の予防の目的として有用である。

発明の開示

本発明者らは、クロマン誘導体を鋭意探索した結果、驚くべきことに式 (I) で表される化合物に強い不応期延長があり、不整脈治療剤として有用であることを見だし、本発明を完成した。

5 本発明は、次式 (I)



〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基又は水酸基により任意に置換されていてもよい。）を意味し、

10 R^3 は、水酸基若しくは $-OC(=O)R^9$ (R^9 は C_{1-4} アルキル基を意味する) を意味するか又は R^4 と一緒になって結合を意味し、

R^4 は、水素原子を意味するか又は R^3 と一緒になって結合を意味し、

R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基を意味し、

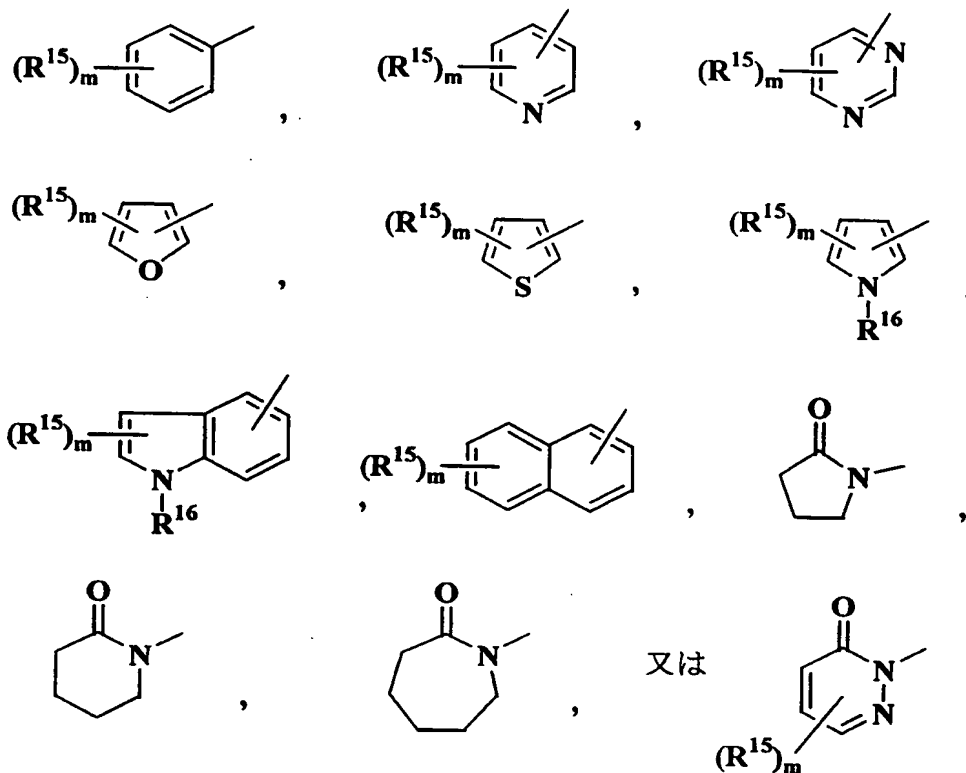
R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 C_{1-6} アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 C_{3-6} シクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されてい

25 てもよい。）、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシル基、水酸基、ホル

- ムアミド基、シアナミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基（該アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、何れもハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（該 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルキルカルボニル基は、何れもハロゲン原子、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）により任意に置換されていてもよい。} 又はアリールオキシカルボニル基（該アリールオキシカルボニル基は、ハロゲン原子、アルキル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい）を意味し、

- R^5 は2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基又はフェニル基（該2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基及びフェニル基は1-3個の R^{10} （ R^{10} はハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アセタミド基、アミノ基、 $-NHR^{11}$ 又は $-NR^{12}R^{13}$ （ R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-4} アルキル基を意味する）を意味する。）により任意に置換されていてもよく、 R^{10} が2個又は3個場合、それぞれの R^{10} は同一又は異なってもよい。）を意味し、
- R^8 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を意味し、
- n は、0-4の整数を意味し、
- X は、 $C(=O)$ 、 CH_2 、 SO_2 又は $NR^{14}C(=O)$ （ R^{14} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を意味する。）を意味し、

Wは、



- {式中、 R^{15} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子により任意に置換されていてもよい）、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシ基又はアリアルカルボニル基を意味し、

m は、1 - 3 の整数を意味し、 m が2又は3の時、 R^{15} は同一又は異なっているもよい。

R^{16} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を意味する}を意味する。)により表されるクロマン誘導体又はその塩に関する。

本発明化合物は、不応期延長作用を有し、不整脈の改善に有効であり、不整脈治療薬として用いることができる。

5 次に、本発明化合物(I)の各置換基を具体的に説明する。

なお、本明細書中「n」はノルマルを「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを意味する。

C_{1-6} アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、1-メチル-n-ブチル、2-メチル-n-ブチル、3-メチル-n-ブチル、1,1-ジメチル-n-プロピル、1,2-ジメチル-n-プロピル、2,2-ジメチル-n-プロピル、1-エチル-n-プロピル、n-ヘキシル、1-メチル-n-ペンチル、2-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、1,1-ジメチル-n-ブチル、1,2-ジメチル-n-ブチル、1,3-ジメチル-n-ブチル、2,2-ジメチル-n-ブチル、2,3-ジメチル-n-ブチル、3,3-ジメチル-n-ブチル、1-エチル-n-ブチル、2-エチル-n-ブチル、1,1,2-トリメチル-n-プロピル、1,2,2-トリメチル-n-プロピル、1-エチル-1-メチル-n-プロピル、1-エチル-2-メチル-n-プロピル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、クロロメチル、プロモメチル及びヒドロキシメチル等が挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル及びt-ブチルが挙げられる。

C_{1-4} アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、c-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル及び2-メチル-c-プロピル等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子及び臭素原子が挙げられる。

C_{1-6} アルコキシ基としては、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、1-メチル-n-ブトキシ、2-メチル-n-ブトキシ、3-メチル-n-ブトキ

シ、1,1-ジメチル-n-プロポキシ、1,2-ジメチル-n-プロポキシ、2,2-ジメチル-n-プロポキシ、1-エチル-n-プロポキシ、n-ヘキシルオキシ、1-メチル-n-ペンチルオキシ、2-メチル-n-ペンチルオキシ、3-メチル-n-ペンチルオキシ、4-メチル-n-ペンチルオキシ、1,1-ジメチル-n-ブトキシ、1,2-ジメチル-n-ブトキシ、1,3-ジメチル-n-ブトキシ、2,2-ジメチル-n-ブトキシ、2,3-ジメチル-n-ブトキシ、3,3-ジメチル-n-ブトキシ、1-エチル-n-ブトキシ、2-エチル-n-ブトキシ、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシ、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシ及び1-エチル-2-メチル-n-プロポキシ等が挙げられ、好ましくは、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ及びi-プロポキシが挙げられる。

- 10 C₁₋₄アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、c-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、c-ブトキシ、1-メチル-c-プロポキシ及び2-メチル-c-プロポキシ等が挙げられる。

- C₃₋₆シクロアルキル基としては、c-プロピル、c-ブチル、1-メチル-c-プロピル、2-メチル-c-プロピル、c-ペンチル、1-メチル-c-ブチル、2-メチル-c-ブチル、3-メチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-プロピル、2,3-ジメチル-c-プロピル、1-エチル-c-プロピル、2-エチル-c-プロピル、c-ヘキシル、1-メチル-c-ペンチル、2-メチル-c-ペンチル、3-メチル-c-ペンチル、1-エチル-c-ブチル、2-エチル-c-ブチル、3-エチル-c-ブチル、1,2-ジメチル-c-ブチル、1,3-ジメチル-c-ブチル、2,2-ジメチル-c-ブチル、2,3-ジメチル-c-ブチル、2,4-ジメチル-c-ブチル、3,3-ジメチル-c-ブチル、1-n-プロピル-c-プロピル、2-n-プロピル-c-プロピル、1-i-プロピル-c-プロピル、2-i-プロピル-c-プロピル、1,2,2-トリメチル-c-プロピル、1,2,3-トリメチル-c-プロピル、2,2,3-トリメチル-c-プロピル、1-エチル-2-メチル-c-プロピル、2-エチル-1-メチル-c-プロピル、2-エチル-2-メチル-c-プロピル及び2-エチル-3-メチル-c-プロピル等が挙げられ、好ましくは、c-プロピル、c-ブチル及びc-ヘキシルが挙げられる。

C₁₋₆アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、

- 1-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-n-ブトキシカルボ
 ニル、2-メチル-n-ブトキシカルボニル、3-メチル-n-ブトキシカルボニル、1,1-ジ
 メチル-n-プロポキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、2,2-ジ
 メチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-n-プロポキシカルボニル、n-ヘキシル
 5 オキシカルボニル、1-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-n-ペンチル
 オキシカルボニル、3-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、4-メチル-n-ペンチル
 オキシカルボニル、1,1-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-ブトキ
 シカルボニル、1,3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、2,2-ジメチル-n-ブトキシカ
 ルボニル、2,3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、3,3-ジメチル-n-ブトキシカルボ
 10 ニル、1-エチル-n-ブトキシカルボニル、2-エチル-n-ブトキシカルボニル、1,1,2-
 トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、
 1-エチル-1-メチル-n-プロポキシカルボニル及び 1-エチル-2-メチル-n-プロポキ
 シカルボニル等が挙げられ、好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニ
 ル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、
 15 i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル及び 1-ブトキシカルボニルが挙げら
 れる。

- C₁₋₆アルキルアミノ基としては、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミ
 ノ、i-プロピルアミノ、c-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、s-
 ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、c-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、1-メチル-n-
 20 ブチルアミノ、2-メチル-n-ブチルアミノ、3-メチル-n-ブチルアミノ、1,1-ジメチ
 ル-n-プロピルアミノ、1,2-ジメチル-n-プロピルアミノ、2,2-ジメチル-n-プロピル
 アミノ、1-エチル-n-プロピルアミノ、c-ペンチルアミノ、n-ヘキシルアミノ、c-
 ヘキシルアミノ、1-メチル-n-ペンチルアミノ、2-メチル-n-ペンチルアミノ、3-メ
 チル-n-ペンチルアミノ、4-メチル-n-ペンチルアミノ、1,1-ジメチル-n-ブチルアミ
 25 ノ、1,2-ジメチル-n-ブチルアミノ、1,3-ジメチル-n-ブチルアミノ、2,2-ジメチル
 -n-ブチルアミノ、2,3-ジメチル-n-ブチルアミノ、3,3-ジメチル-n-ブチルアミノ、
 1-エチル-n-ブチルアミノ、2-エチル-n-ブチルアミノ、1,1,2-トリメチル-n-プロピ
 ルアミノ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルアミノ、1-エチル-1-メチル-n-プロピルア

ミノ及び1-エチル-2-メチル-n-プロピルアミノ等が挙げられ、好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ及びn-ブチルアミノが挙げられる。

ジC₁₋₆アルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-プロピルアミノ、ジ-c-プロピルアミノ、ジ-n-ブチルアミノ、ジ-i-ブチルアミノ、ジ-s-ブチルアミノ、ジ-t-ブチルアミノ、ジ-c-ブチルアミノ、ジ-n-ペンチルアミノ、ジ-(1-メチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(2-メチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(3-メチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(1,1-ジメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(1,2-ジメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(2,2-ジメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(1-エチル-n-プロピル)アミノ、ジ-c-ペンチルアミノ、ジ-n-ヘキシルアミノ、ジ-c-ヘキシルアミノ、ジ-(1-メチル-n-ペンチル)アミノ、ジ-(2-メチル-n-ペンチル)アミノ、ジ-(3-メチル-n-ペンチル)アミノ、ジ-(4-メチル-n-ペンチル)アミノ、ジ-(1,1-ジメチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(1,2-ジメチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(1,3-ジメチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(2,2-ジメチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(2,3-ジメチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(3,3-ジメチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(1-エチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(2-エチル-n-ブチル)アミノ、ジ-(1,1,2-トリメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(1,2,2-トリメチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(1-エチル-1-メチル-n-プロピル)アミノ、ジ-(1-エチル-2-メチル-n-プロピル)アミノ、メチル(エチル)アミノ、メチル(n-プロピル)アミノ、メチル(i-プロピル)アミノ、メチル(n-ブチル)アミノ及びエチル(n-プロピル)アミノ等が挙げられ、好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、ジ-i-プロピルアミノ及びジ-n-ブチルアミノが挙げられる。

C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基としては、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、i-プロピルアミノカルボニル、c-プロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、i-ブチルアミノカルボニル、s-ブチルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、c-ブチルアミノカルボニル、n-ペンチルアミノカルボニル、1-メチル-n-ブチルアミノカルボニル、2-メチル-n-ブチルアミノカルボニル、3-メチル-n-ブチルアミノカルボニル、1,1-ジ

メチル-n-プロピルアミノカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロピルアミノカルボニル、
 2,2-ジメチル-n-プロピルアミノカルボニル、1-エチル-n-プロピルアミノカルボニル、
 c-ペンチルアミノカルボニル、n-ヘキシルアミノカルボニル、c-ヘキシルアミ
 ノカルボニル、1-メチル-n-ペンチルアミノカルボニル、2-メチル-n-ペンチルアミ
 5 ノカルボニル、3-メチル-n-ペンチルアミノカルボニル、4-メチル-n-ペンチルアミ
 ノカルボニル、1,1-ジメチル-n-ブチルアミノカルボニル、1,2-ジメチル-n-ブチル
 アミノカルボニル、1,3-ジメチル-n-ブチルアミノカルボニル、2,2-ジメチル-n-ブ
 チルアミノカルボニル、2,3-ジメチル-n-ブチルアミノカルボニル、3,3-ジメチル-
 n-ブチルアミノカルボニル、1-エチル-n-ブチルアミノカルボニル、2-エチル-n-ブ
 10 チルアミノカルボニル、1,1,2-トリメチル-n-プロピルアミノカルボニル、1,2,2-
 トリメチル-n-プロピルアミノカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロピルアミノカ
 ルボニル及び1-エチル-2-メチル-n-プロピルアミノカルボニル等が挙げられ、好ま
 しくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカ
 ルボニル、i-プロピルアミノカルボニル及びn-ブチルアミノカルボニルが挙げられ
 15 る。

ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル基としては、ジメチルアミノカルボニル、ジエ
 チルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカ
 ルボニル、ジ-c-プロピルアミノカルボニル、ジ-n-ブチルアミノカルボニル、ジ-i-
 ブチルアミノカルボニル、ジ-s-ブチルアミノカルボニル、ジ-t-ブチルアミノカル
 20 ボニル、ジ-c-ブチルアミノカルボニル、ジ-n-ペンチルアミノカルボニル、ジ-(1-
 メチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(2-メチル-n-ブチル)アミノカルボニル、
 ジ-(3-メチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(1,1-ジメチル-n-プロピル)アミ
 ノカルボニル、ジ-(1,2-ジメチル-n-プロピル)アミノカルボニル、ジ-(2,2-ジメチル
 -n-プロピル)アミノカルボニル、ジ-(1-エチル-n-プロピル)アミノカルボニル、ジ
 25 -c-ペンチルアミノカルボニル、ジ-n-ヘキシルアミノカルボニル、ジ-c-ヘキシルア
 ミノカルボニル、ジ-(1-メチル-n-ペンチル)アミノカルボニル、ジ-(2-メチル-n-
 ペンチル)アミノカルボニル、ジ-(3-メチル-n-ペンチル)アミノカルボニル、ジ-(4-
 メチル-n-ペンチル)アミノカルボニル、ジ-(1,1-ジメチル-n-ブチル)アミノカルボ

ニル、ジ-(1, 2-ジメチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(1, 3-ジメチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(2, 2-ジメチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(2, 3-ジメチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(3, 3-ジメチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(1-エチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(2-エチル-n-ブチル)アミノカルボニル、ジ-(1, 1, 2-トリメチル-n-プロピル)アミノカルボニル、ジ-(1, 2, 2-トリメチル-n-プロピル)アミノカルボニル、ジ-(1-エチル-1-メチル-n-プロピル)アミノカルボニル、ジ-(1-エチル-2-メチル-n-プロピル)アミノカルボニル、メチル(エチル)アミノカルボニル、メチル(n-プロピル)アミノカルボニル、メチル(i-プロピル)アミノカルボニル、メチル(n-ブチル)アミノカルボニル及びエチル(n-プロピル)アミノカルボニル等が挙げられ、好ましくは、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジ-n-プロピルアミノカルボニル、ジ-i-プロピルアミノカルボニル、ジ-c-プロピルアミノカルボニル及びジ-n-ブチルアミノカルボニルが挙げられる。

C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノ、i-ブチルカルボニルアミノ、s-ブチルカルボニルアミノ、t-ブチルカルボニルアミノ、n-ペンチルカルボニルアミノ、1-メチル-n-ブチルカルボニルアミノ、2-メチル-n-ブチルカルボニルアミノ、3-メチル-n-ブチルカルボニルアミノ、1, 1-ジメチル-n-プロピルカルボニルアミノ、1, 2-ジメチル-n-プロピルカルボニルアミノ、2, 2-ジメチル-n-プロピルカルボニルアミノ、1-エチル-n-プロピルカルボニルアミノ、n-ヘキシルカルボニルアミノ、1-メチル-n-ペンチルカルボニルアミノ、2-メチル-n-ペンチルカルボニルアミノ、3-メチル-n-ペンチルカルボニルアミノ、4-メチル-n-ペンチルカルボニルアミノ、1, 1-ジメチル-n-ブチルカルボニルアミノ、1, 2-ジメチル-n-ブチルカルボニルアミノ、1, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニルアミノ、2, 2-ジメチル-n-ブチルカルボニルアミノ、2, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニルアミノ、3, 3-ジメチル-n-ブチルカルボニルアミノ、1-エチル-n-ブチルカルボニルアミノ、2-エチル-n-ブチルカルボニルアミノ、1, 1, 2-トリメチル-n-プロピルカルボニルアミノ、1, 2, 2-トリメチル-n-プロピルカルボニルアミノ、1-

エチル-1-メチル-n-プロピルカルボニルアミノ及び 1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニルアミノ等が挙げられ、好ましくは、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、n-プロピルカルボニルアミノ、i-プロピルカルボニルアミノ及び n-ブチルカルボニルアミノが挙げられる。

- 5 アリールオキシカルボニル基としては、フェノキシカルボニル、o-メチルフェノキシカルボニル、p-メチルフェノキシカルボニル、p-クロルフェノキシカルボニル、p-フルオロフェノキシカルボニル、p-メトキシフェノキシカルボニル、p-ニトロフェノキシカルボニル、p-シアノフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル及び 2-ナフトキシカルボニルが挙げられる。
- 10 C₁₋₆アルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、i-ブチルカルボニル、s-ブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、1-メチル-n-ブチルカルボニル、2-メチル-n-ブチルカルボニル、3-メチル-n-ブチルカルボニル、1,1-ジメチル-n-プロピルカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロピルカルボニル、2,2-ジメチル-n-プロピルカルボニル、1-エチル-n-プロピルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、1-メチル-n-ペンチルカルボニル、2-メチル-n-ペンチルカルボニル、3-メチル-n-ペンチルカルボニル、4-メチル-n-ペンチルカルボニル、1,1-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1,2-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、2,2-ジメチル-n-ブチルカルボニル、2,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、3,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1-エチル-n-ブチルカルボニル、2-エチル-n-ブチルカルボニル、1,1,2-トリメチル-n-プロピルカルボニル、1,2,2-トリメチル-n-プロピルカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロピルカルボニル及び 1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニル等が挙げられ、好ましくは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル及び n-ブチルカルボニルが挙げられる。
- 25

C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、i-ブチルスルホニルアミノ、s-ブチルスルホニルアミノ、

t-ブチルスルホニルアミノ、n-ペンチルスルホニルアミノ、1-メチル-n-ブチルスルホニルアミノ、2-メチル-n-ブチルスルホニルアミノ、3-メチル-n-ブチルスルホニルアミノ、1,1-ジメチル-n-プロピルスルホニルアミノ、1,2-ジメチル-n-プロピルスルホニルアミノ、2,2-ジメチル-n-プロピルスルホニルアミノ、1-エチル-n-プロピルスルホニルアミノ、n-ヘキシルスルホニルアミノ、1-メチル-n-ペンチルスルホニルアミノ、2-メチル-n-ペンチルスルホニルアミノ、3-メチル-n-ペンチルスルホニルアミノ、4-メチル-n-ペンチルスルホニルアミノ、1,1-ジメチル-n-ブチルスルホニルアミノ、1,2-ジメチル-n-ブチルスルホニルアミノ、1,3-ジメチル-n-ブチルスルホニルアミノ、2,2-ジメチル-n-ブチルスルホニルアミノ、2,3-ジメチル-n-ブチルスルホニルアミノ、3,3-ジメチル-n-ブチルスルホニルアミノ、1-エチル-n-ブチルスルホニルアミノ、2-エチル-n-ブチルスルホニルアミノ、1,1,2-トリメチル-n-プロピルスルホニルアミノ、1,2,2-トリメチル-n-プロピルスルホニルアミノ、1-エチル-1-メチル-n-プロピルスルホニルアミノ及び 1-エチル-2-メチル-n-プロピルスルホニルアミノ等が挙げられ、好ましくは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、i-プロピルスルホニルアミノ及び n-ブチルスルホニルアミノが挙げられる。

C₁₋₆アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、i-ブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、1-メチル-n-ブチルスルホニル、2-メチル-n-ブチルスルホニル、3-メチル-n-ブチルスルホニル、1,1-ジメチル-n-プロピルスルホニル、1,2-ジメチル-n-プロピルスルホニル、2,2-ジメチル-n-プロピルスルホニル、1-エチル-n-プロピルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、1-メチル-n-ペンチルスルホニル、2-メチル-n-ペンチルスルホニル、3-メチル-n-ペンチルスルホニル、4-メチル-n-ペンチルスルホニル、1,1-ジメチル-n-ブチルスルホニル、1,2-ジメチル-n-ブチルスルホニル、1,3-ジメチル-n-ブチルスルホニル、2,2-ジメチル-n-ブチルスルホニル、2,3-ジメチル-n-ブチルスルホニル、3,3-ジメチル-n-ブチルスルホニル、1-エチル-n-ブチルスルホニル、2-エチル-n-ブチルスルホニル、1,1,2-トリメチル-n-プロピルスルホニル、1,2,2-ト

リメチル-n-プロピルスルホニル、1-エチル-1-メチル-n-プロピルスルホニル及び1-エチル-2-メチル-n-プロピルスルホニル等が挙げられ、好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニル及びn-ブチルスルホニルが挙げられる。

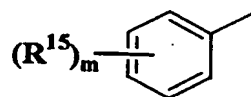
- 5 アリールカルボニル基としては、ベンゾイル、p-メチルベンゾイル、p-1-ブチルベンゾイル、p-メトキシベンゾイル、p-クロルベンゾイル、p-ニトロベンゾイル及びp-シアノベンゾイルが挙げられ、好ましくは、ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル及びp-シアノベンゾイルが挙げられる。

本発明に用いられる好ましい化合物としては、以下に挙げる化合物が挙げられる。

- 10 (1) R^1 及び R^2 が、メチル基であり、 R^3 が、水酸基であり、 R^4 が、水素原子であり、 R^7 が、水素原子、ニトロ基又はシアノ基である上記一般式 (I) で表されるクロマン誘導体又はその塩。

- 15 (2) R^{15} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基 (該アルキル基はハロゲン原子又は C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルムアミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノ基である上記 (1) 記載のクロマン誘導体又はその塩。

- (3) W が、

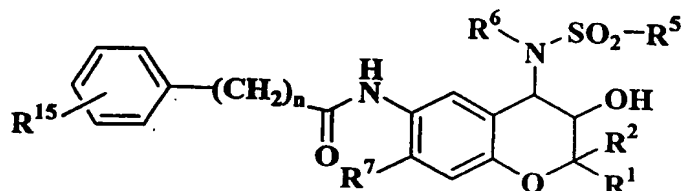


- 20 である上記 (2) 記載のクロマン誘導体又はその塩。

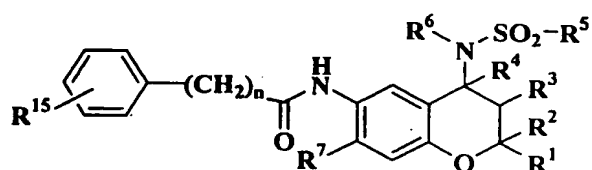
- (4) R^7 が、水素原子又はニトロ基であり、X が、 $C(=O)$ であり、 R^{15} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノ基である上記 (3) 記載のクロマン誘導体又はその塩。

- 25 以下に、本発明に用いることができる化合物の具体例を示すが、本発明はこれらに制限されるものではない。なお、「Me」はメチル基を、「Et」はエチル基を、「Pr」はプロピル基を、「Bu」はブチル基を、「Pen」はペンチル基を、「H

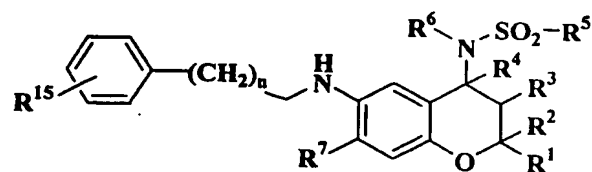
e x」はヘキシル基を、「P h」はフェニル基を、「A c」はアセチル基 (COCH_3) を、「-」は結合をそれぞれ意味する。



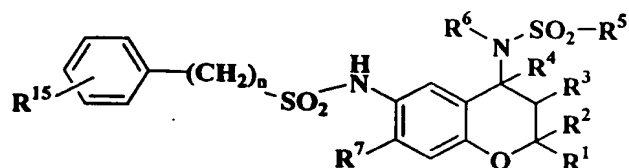
R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
Me	Me	H	H	m-MeO	Ph	0
Me	Me	H	H	m-MeO	(p-F)Ph	0
Me	Me	H	H	m-MeO	(p-Et)Ph	0
Me	Me	H	NO ₂	m-MeO	Ph	0
Me	Me	H	NO ₂	m-MeO	(p-F)Ph	0
Me	Me	H	NO ₂	m-MeO	(p-Et)Ph	0
Me	Me	Me	H	m-MeO	Ph	0
Me	Me	Me	H	m-MeO	(p-F)Ph	0
Me	Me	Me	H	m-MeO	(p-Et)Ph	0
Me	Me	Me	NO ₂	m-MeO	Ph	0
Me	Me	Me	NO ₂	m-MeO	(p-F)Ph	0
Me	Me	Me	NO ₂	m-MeO	(p-Et)Ph	0
Me	Me	H	H	p-MeO	Ph	1
Me	Me	H	H	p-MeO	(p-F)Ph	1
Me	Me	H	NO ₂	p-MeO	Ph	1
Me	Me	H	NO ₂	p-MeO	(p-F)Ph	1
H	H	H	NO ₂	m-MeO	Ph	0
H	H	Me	H	m-MeO	(p-F)Ph	0
H	H	Et	NO ₂	m-MeO	(p-Et)Ph	0
Me	Me	H	H	p-MeO	3,5-(CF ₃) ₂ Ph	1
Me	Me	H	H	p-MeO	(p-NO ₂)Ph	1
Me	Me	H	H	p-MeO	3,5-(MeO) ₂ Ph	1
Me	Me	H	NO ₂	p-MeO	3,5-(CF ₃) ₂ Ph	1
Me	Me	Me	H	p-MeO	(p-F)Ph	1
Me	Me	Me	NO ₂	p-MeO	(p-Et)Ph	1
Me	Me	Me	H	p-MeO	Ph	1
Me	Me	Me	H	p-MeO	(p-Et)Ph	1
Me	Me	Me	NO ₂	p-MeO	Ph	1
Me	Me	Me	NO ₂	p-MeO	(p-F)Ph	1



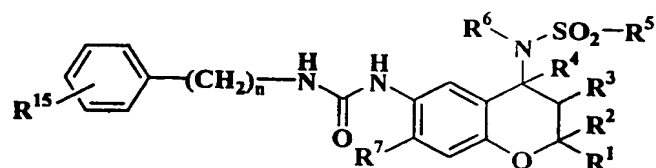
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



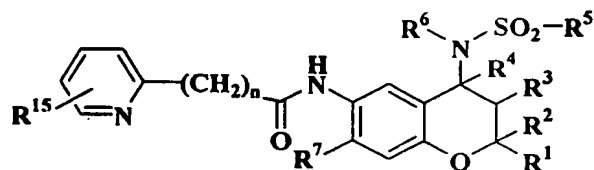
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



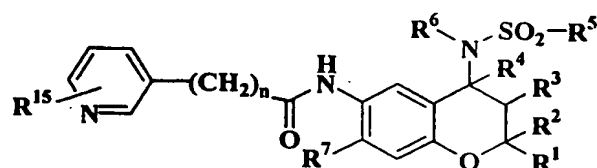
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



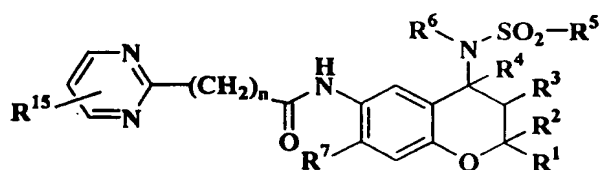
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



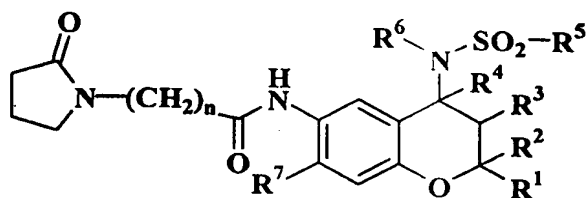
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



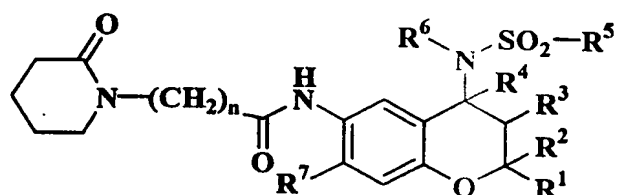
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



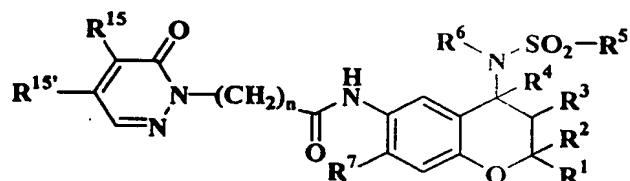
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



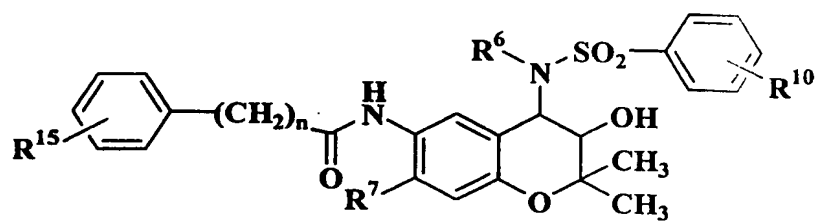
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	Ph	2
Me	Me	—		H	CO ₂ Me	Ph	2
Me	Me	—		H	CO ₂ Ph	Ph	2



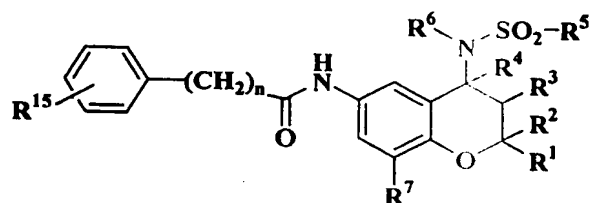
R^1	R^2	R^3	R^4	R^6	R^7	R^5	n
H	H	OH	H	H	H	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF_3	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH_2CF_3	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C_2F_5	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF_3	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH_2OMe	(m-Et)Ph	1
CF_3	CF_3	OH	H	n-Pen	c-Pr	(o-Et)Ph	1
CH_2OCH_3	CH_2OCH_3	OH	H	n-Hex	NO_2	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO_2H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	(p- NO_2)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH_2OH	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH_2	(p- CO_2H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	(m- CO_2Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	$CONH_2$	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	$CONMe_2$	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	Ph	2
Me	Me	—		H	CO_2Me	Ph	2
Me	Me	—		H	CO_2Ph	Ph	2



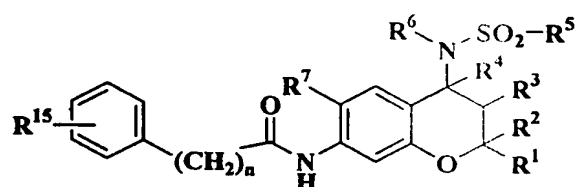
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁵	n	R ¹⁵	R ^{15'}
H	H	OH	H	H	H	Ph	0	Br	Br
Me	Me	OH	H	H	F	Ph	1	Br	Br
Et	Et	OH	H	H	Br	Ph	1	Br	Br
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	Ph	1	Br	MeO
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	(p-MeO)Ph	1	Br	Br
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	(m-MeO)Ph	1	Br	Br
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	(o-MeO)Ph	1	Br	MeO
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	(p-Me)Ph	1	Br	MeO
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	(p-Et)Ph	1	Br	MeO
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	(m-Et)Ph	1	Br	MeO
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	(o-Et)Ph	1	Br	MeO
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	(p-Cl)Ph	2	Br	MeO
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	(p-F)Ph	2	Br	Br
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	(p-Ph)Ph	3	Br	Br
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	(p-OH)Ph	3	Br	Br
Me	Me	OH	H	H	OH	(p-NO ₂)Ph	4	Br	Br
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	(p-CN)Ph	1	Br	Br
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	(p-NMe ₂)Ph	1	Br	MeO
Me	Me	OH	H	H	NHCN	(p-NHMe)Ph	1	Br	MeO
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	(p-CO ₂ H)Ph	1	Cl	Cl
Me	Me	OH	H	H	NHMe	(m-CO ₂ Et)Ph	1	Cl	Cl
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	3,5-(OMe) ₂ Ph	1	Cl	Cl
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	Ph	1	Cl	MeO
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	Ph	1	Cl	MeO
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	Ph	1	Cl	MeO
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	Ph	2	Cl	MeO
Me	Me	—	H	H	COMe	Ph	2	Cl	MeO
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	Ph	2	Cl	MeO
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	Ph	2	Cl	MeO



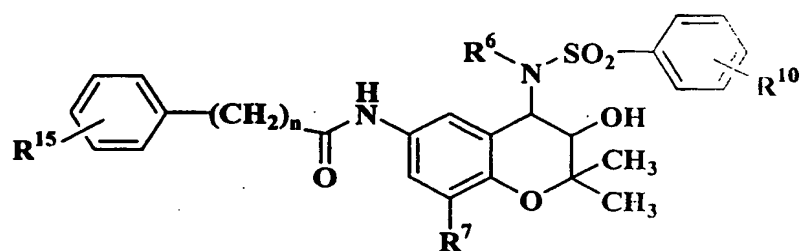
R ¹⁰	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	n
H	H	H	H	0
p-Et	H	H	H	1
p-F	H	H	p-MeO	2
p-Cl	H	H	p-MeO	1
p-OMe	H	H	p-MeO	1
3,5-(OMe) ₂	H	H	p-MeO	1
p-Et	H	H	p-MeO	1
o-OMe	Me	H	p-MeO	1
m-OMe	Me	H	p-F	1
p-CN	Me	H	p-Cl	1
p-NO ₂	Me	H	NO ₂	1
p-NHMe	H	NO ₂	H	1
p-NMe ₂	H	NO ₂	H	1
p-NHAc	H	NO ₂	H	1
p-Et	H	NO ₂	p-MeO	2
p-F	H	NO ₂	m-MeO	1
p-Et	H	NO ₂	o-MeO	1
p-F	H	NO ₂	p-MeO	1
p-Cl	H	NO ₂	p-MeO	1
p-OMe	H	NO ₂	p-MeO	1
3,5-(OMe) ₂	H	NO ₂	p-Me	1
p-Et	H	NO ₂	p-NO ₂	1
o-OMe	H	NO ₂	p-NMe ₂	1
m-OMe	Me	NO ₂	p-NHMe	1
p-CN	Me	NO ₂	p-NH ₂	1
p-NO ₂	Me	NO ₂	p-MeO	1
p-NHMe	Me	NO ₂	m-MeO	1
p-NMe ₂	H	CN	o-MeO	1
p-NHAc	Me	CN	p-OMe	1



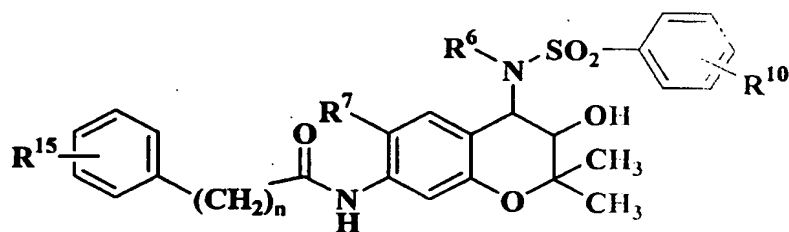
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	—	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	—	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	R ⁵	n
H	H	OH	H	H	H	p-MeO	Ph	0
Me	Me	OH	H	H	F	p-MeO	Ph	1
Et	Et	OH	H	H	Br	p-MeO	Ph	1
n-Pr	n-Pr	OH	H	H	Me	p-MeO	Ph	1
i-Pr	i-Pr	OH	H	Me	CF ₃	H	(p-MeO)Ph	1
n-Bu	n-Bu	OH	H	Et	CH ₂ CF ₃	H	(m-MeO)Ph	1
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Pr	C ₂ F ₅	H	(o-MeO)Ph	1
t-Bu	t-Bu	OH	H	i-Pr	OMe	H	(p-Me)Ph	1
n-Pen	n-Pen	OH	H	n-Bu	OCF ₃	H	(p-Et)Ph	1
n-Hex	n-Hex	OH	H	i-Bu	CH ₂ OMe	H	(m-Et)Ph	1
CF ₃	CF ₃	OH	H	n-Pen	c-Pr	H	(o-Et)Ph	1
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	n-Hex	NO ₂	p-F	(p-Cl)Ph	2
Me	Me	OH	H	c-Pr	CN	p-Cl	(p-F)Ph	2
Me	Me	OCOMe	H	c-Bu	CHO	H	(p-Ph)Ph	3
Me	Me	OCOEt	H	H	CO ₂ H	H	(p-OH)Ph	3
Me	Me	OH	H	H	OH	H	(p-NO ₂)Ph	4
Me	Me	OH	H	H	CH ₂ OH	p-MeO	(p-CN)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCHO	p-MeO	(p-NMe ₂)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCN	p-MeO	(p-NHMe)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NH ₂	p-MeO	(p-CO ₂ H)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHMe	p-MeO	(m-CO ₂ Et)Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NMe ₂	p-MeO	3,5-(OMe) ₂ Ph	1
Me	Me	OH	H	H	NHCOMe	m-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONH ₂	o-MeO	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONHMe	p-Me	Ph	1
Me	Me	OH	H	H	CONMe ₂	p-NO ₂	Ph	2
Me	Me	OH	H	H	COMe	p-NMe ₂	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Me	p-NHMe	Ph	2
Me	Me	—	H	H	CO ₂ Ph	p-NH ₂	Ph	2



R ¹⁰	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	n
H	H	H	H	0
p-Et	H	H	H	1
p-F	H	H	p-MeO	2
p-Cl	H	H	p-MeO	1
p-OMe	H	H	p-MeO	1
3,5-(OMe) ₂	H	H	p-MeO	1
p-Et	H	H	p-MeO	1
o-OMe	Me	H	p-MeO	1
m-OMe	Me	H	p-F	1
p-CN	Me	H	p-Cl	1
p-NO ₂	Me	H	NO ₂	1
p-NHMe	H	NO ₂	H	1
p-NMe ₂	H	NO ₂	H	1
p-NHAc	H	NO ₂	H	1
p-Et	H	NO ₂	p-MeO	2
p-F	H	NO ₂	m-MeO	1
p-Et	H	NO ₂	o-MeO	1
p-F	H	NO ₂	p-MeO	1
p-Cl	H	NO ₂	p-MeO	1
p-OMe	H	NO ₂	p-MeO	1
3,5-(OMe) ₂	H	NO ₂	p-Me	1
p-Et	H	NO ₂	p-NO ₂	1
o-OMe	H	NO ₂	p-NMe ₂	1
m-OMe	Me	NO ₂	p-NHMe	1
p-CN	Me	NO ₂	p-NH ₂	1
p-NO ₂	Me	NO ₂	p-MeO	1
p-NHMe	Me	NO ₂	m-MeO	1
p-NMe ₂	H	CN	o-MeO	1
p-NHAc	Me	CN	p-OMe	1



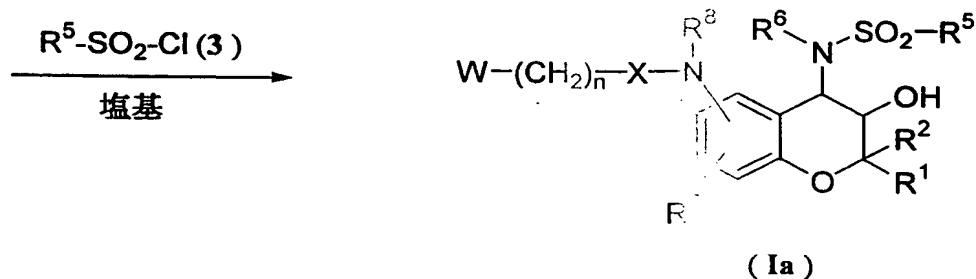
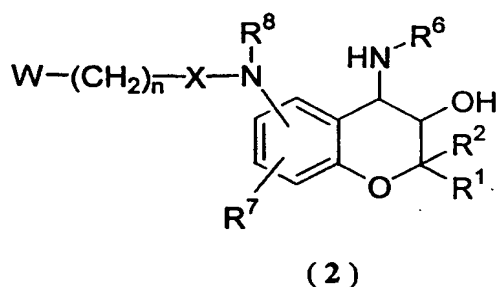
R ¹⁰	R ⁶	R ⁷	R ¹⁵	n
H	H	H	H	0
p-Et	H	H	H	1
p-F	H	H	p-MeO	2
p-Cl	H	H	p-MeO	1
p-OMe	H	H	p-MeO	1
3,5-(OMe) ₂	H	H	p-MeO	1
p-Et	H	H	p-MeO	1
o-OMe	Me	H	p-MeO	1
m-OMe	Me	H	p-F	1
p-CN	Me	H	p-Cl	1
p-NO ₂	Me	H	NO ₂	1
p-NHMe	H	NO ₂	H	1
p-NMe ₂	H	NO ₂	H	1
p-NHAc	H	NO ₂	H	1
p-Et	H	NO ₂	p-MeO	2
p-F	H	NO ₂	m-MeO	1
p-Et	H	NO ₂	o-MeO	1
p-F	H	NO ₂	p-MeO	1
p-Cl	H	NO ₂	p-MeO	1
p-OMe	H	NO ₂	p-MeO	1
3,5-(OMe) ₂	H	NO ₂	p-Me	1
p-Et	H	NO ₂	p-NO ₂	1
o-OMe	H	NO ₂	p-NMe ₂	1
m-OMe	Me	NO ₂	p-NHMe	1
p-CN	Me	NO ₂	p-NH ₂	1
p-NO ₂	Me	NO ₂	p-MeO	1
p-NHMe	Me	NO ₂	m-MeO	1
p-NMe ₂	H	CN	o-MeO	1
p-NHAc	Me	CN	p-OMe	1

本発明化合物は、3位と4位に不斉炭素有しており、該不斉炭素に基づく光学異性体が存在するが、ラセミ体と同様に光学活性体も本発明の用途に用いることができる。又、3位と4位の立体配置に基づくシス又はトランス異性体も包含するが、好ましくはトランス異性体である。又、塩の形成可能な化合物であるときはその薬学上許容しうる塩も有効成分として用いることができる。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明化合物の製法を説明する。

一般式 (I) により表される化合物のうち、 R^3 が水酸基である一般式 (I a) で表される化合物は、下記の反応式によって示されるように、一般式 (2) により表される化合物と一般式 (3) によって表される化合物を、塩基の存在下、不活性溶媒中反応させると得られる。尚、一般式 (2) の化合物は既知の方法、例えば J. M. Evans ら J. Med. Chem. 1984, 27, 1127、J. Med. Chem. 1986, 29, 2194、J. T. North ら J. Org. Chem. 1995, 60, 3397 や、特開昭 56-57785 号公報、特開昭 56-57786 号公報、特開平 10-87650 号公報などに記載の方法に従って合成できる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、W、X及びnは、前記と同じ意味を表す。)

この反応に用いる溶媒としては、下記のものが挙げられる：

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒、又、メタノール、エタノールによって代表されるアルコール系溶媒。好ましくはアミド系溶媒、ハロゲン系溶媒を用いるのが良い。また、塩基を溶媒として用いても良い。

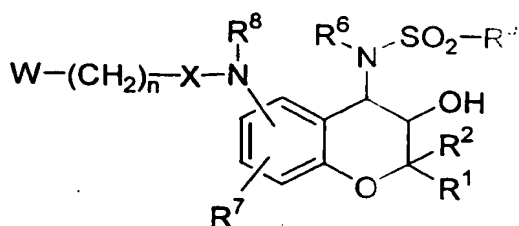
塩基としては、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンによって代表されるトリアルキルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン、2,6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルピリジンによって代表されるピリジン系アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムによって代表される無機塩基が挙げられ、好ましくは、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジンが挙げられる。

反応温度は、通常 -20°C から用いられる反応溶媒の還流温度までであり、好ましくは、 0°C — 60°C である。

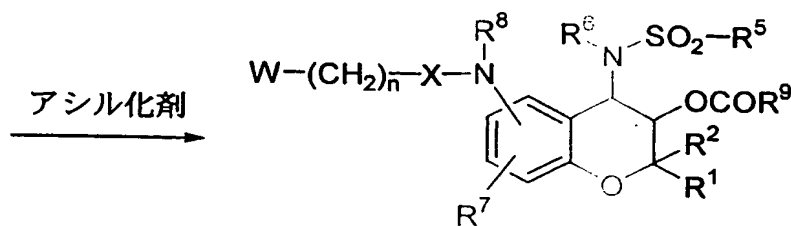
反応原料のモル比は、塩基／化合物(3)は、 $0.5-20.0$ の範囲であり、好ましくは、 $1.0-5.0$ の範囲である。

反応原料のモル比は、化合物(3)／化合物(2)は、 $0.5-10.0$ の範囲であり、好ましくは、 $1.0-2.0$ の範囲である。

一般式(I)により表される化合物のうち、 R^3 が $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$ である化合物(I b)は、下記の反応式によって示される様に、化合物(I a)を不活性溶媒中、適当な塩基の存在下、アシル化剤を反応させることにより合成できる。



(Ia)



(Ib)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 W 、 X 及び n は、前記と同じ意味を表す。)

この反応に用いる溶媒としては、下記のものが挙げられる：

ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒。又、上記反応は無溶媒の条件で反応を行うこともできる。

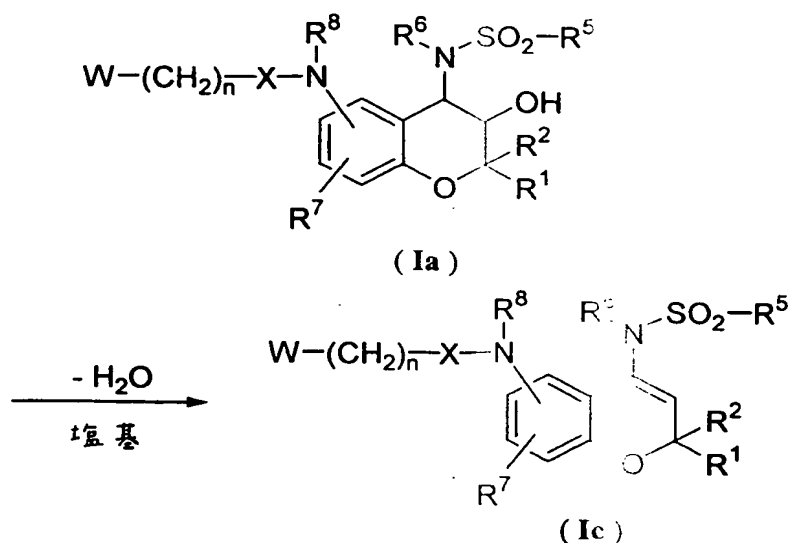
反応に用いる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU（ジアザビスクロウンデセン）などが挙げられる。

アシル化剤としては、酸クロライド($R^9\text{COCl}$)、酸ブロマイド($R^9\text{COBr}$)などの酸ハライドや、酸無水物($(R^9\text{CO})_2\text{O}$)などが挙げられる。

反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。

反応原料のモル比は、化合物(Ia)に対してアシル化剤0.5－4.0の範囲であり、好ましくは、1.0－2.0の範囲である。

一般式(I)により表される化合物のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を意味する化合物(Ic)は、化合物(Ia)を不活性溶媒中で塩基の存在下で反応させることにより得られる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 W 、 X 及び n は、前記と同じ意味を表す。)

この反応に用いる溶媒としては、下記のもの挙げられる：

- ジメチルスルホキシドによって代表されるスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドによって代表されるアミド系溶媒、エチルエーテル、ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランによって代表されるエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンによって代表されるハロゲン系溶媒など。

- 反応に用いる塩基としては、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムなどの無機塩基、あるいはテトラアルキルアンモニウムヒドロキシドに代表される有機塩基などが挙げられる。

反応温度は、通常、氷冷下から用いられる反応溶媒の還流温度までである。

反応原料のモル比は、化合物 (Ia) に対して塩基 0.5 - 4.0 の範囲であり、好ましくは、1.0 - 2.0 の範囲である。

- 一般式 (I) により表される化合物のうち光学活性体の合成は、ラセミ体を光学分割する方法 (特開平 3 - 141286 号公報、米国特許 5,097,037 号公開公報、欧州特許 4,091,655 号公開公報) を利用することによって達成される。又、一般式 (2) により表される化合物の光学活性体の合成は、不斉合成による方法 (特表平 5 - 507645 号公報、特開平 5 - 301878 号公報、特開平 7 - 28598

3号公報、欧州特許535377号公開公報、米国特許420314号公開公報)を利用することにより達成される。

前述したように、本発明者らは一般式(I)で表わされる化合物には強い不応期延長作用を有していることを見出した。不応期延長作用は抗不整脈作用の奏功機
5 序の1つであり、臨床の不整脈に対する有効性を外挿しうる重要な指標である。不
応期延長作用を主たる機序とする従来の抗不整脈薬(例えばVaughan Williamsによ
る抗不整脈薬分類の第3群に属するd-ソタロールなど)は、不応期延長作用と関
連のある心室筋活動電位の延長に基づくtorsades de pointes等の突然死を誘発し
10 うる極めて危険な不整脈誘発作用が重大な課題とされており、心房筋が主体の不整
脈(上室性頻拍症、心房粗動、心房細動など)に対する治療の問題になっている。

この課題を解決するために本発明者らは、心室筋よりも心房筋に選択的な不応期
延長作用を有する化合物の探索研究を実施し、一般式(I)で表される化合物に、
心室筋の不応期および活動電位に影響することなく心房筋に選択的な不応期延長作
用があることを見出した。本発明者らの発見の既存技術との違いは、これらの化合
15 物群に対して心房筋に選択的な不応期延長作用を付与し得たところにあり、このこ
とは、摘出した心室筋の活動電位持続時間に影響しないこと、および麻酔動物の心
電図QTに影響を及ぼさないことによっても示されている。以上のことから、本化
合物は心室筋における不整脈誘発作用を持ち合わせず、既存技術に比べて心房筋が
主体の不整脈においてより安全な使用に貢献できる可能性を提供しうるものである。
20 この技術は、心房性不整脈に係わる、例えば発作性、慢性、手術前、手術中あるい
は手術後の抗心房細動剤、抗心房粗動剤、抗心房性頻脈剤としての治療あるいは予
防的な利用、心房性不整脈に基づく塞栓症への進展予防(心房性不整脈あるいは頻
脈を原因とする心室性不整脈あるいは頻脈への移行の予防)、心室性不整脈あるいは
頻脈に移行しうる心房性不整脈あるいは頻脈予防作用に基づく生命予後悪化の予防
25 の目的として有用である。

本発明は、これらの治療に一般式(I)で表わされる化合物の有効な量を含む医
薬組成物を提供する。

本発明に係る化合物の投与形態としては、注射剤(静脈内、筋肉内、腹腔

内注射)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与又は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与を挙げることができる。

- 5 本発明に係る化合物を含有する上記の薬学的又は獣医学的組成物は、全組成物の重量に対して、本発明に係る化合物を約 0.01-99.5%、好ましくは、約 0.1-30% を含有する。

本発明に係る化合物に又は該化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的に又は獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。また、これらの組成物は、本発明に係る化合物の複数を含ませることができる。

- 10 本発明化合物の臨床的投与量は、年齢、体重、患者の感受性、症状の程度等により異なるが、通常効果的な投与量は、成人一日 0.003-1.5 g、好ましくは、0.01-0.6 g 程度である。しかし必要により上記の範囲外の量を用いることもできる。

本発明化合物は、製薬の慣用手段によって投与用に製剤化される。

- 15 即ち、経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は、賦形剤、例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、でんぷん、マンニット；結合剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン；崩壊剤、例えばでんぷん、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール；滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、シリカ；潤滑剤、
20 例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等を使用して調製される。

- 注射剤、液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤及びエアゾール剤は、活性成分の溶剤、例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール；界面活性剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン；懸濁剤、例えばカルボキシメチルナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類；保存剤、例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等を使用して調製さ
- 25

れる。

経皮吸収型製剤である軟膏には、例えば白色ワセリン、流動パラフィン、高級アルコール、マクロゴール軟膏、親水軟膏、水性ゲル基剤等が用いられる。

- 5 坐剤は、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ココナット油、ポリソルベート等を使用して調製される。

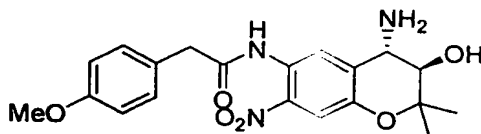
実施例

以下、本発明を実施例にて詳述するが、本発明は、これらの実施例に何ら限定されるものではない。

〔合成例〕

10 参考例 1

(3R, 4S) - 6 - (4-メトキシフェニルアセチルアミド) - 4-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-3-オール



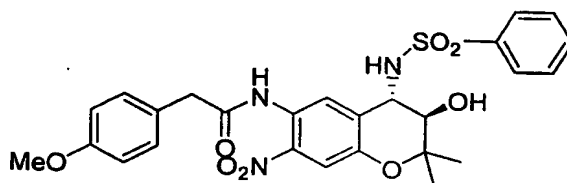
- 15 (3R, 4R) - 6 - (4-メトキシフェニルアセチルアミド) - 3, 4-エポキシ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン (4.8 g, 12.5 mmol) の 6.9 % アンモニア-エタノール溶液 (100 mL) を封管中、90 °C で2日間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) で精製し、目的物を黄色固形物 (1.1 g, 22 % 収率) で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.85-2.0 (br s, 3H), 3.35 (d, A part of AB, J = 10.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, B part of AB, J = 10.1 and 1.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.94 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.98 (s, 1H). ; MS (FAB) m / z: 402 [M+H]⁺.

25 合成例 1

(3R, 4S) - 6 - (4-メトキシフェニルアセチルアミド) - 3, 4-ジヒド

ロー 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-
4-ベンゼンスルホニルアミド

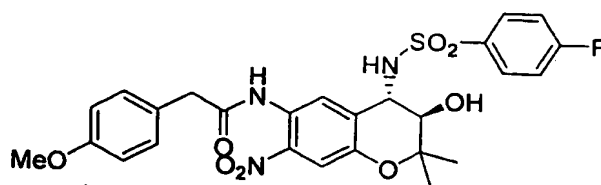


窒素気流下、(3R, 4S)-6-(4-メトキシフェニルアセチルアミド)-
5 4-アミノ-3, 4-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-7-ニトロ-2H-1-ベン
ゾピラン-3-オール (100 mg, 0.25 mmol) の塩化メチレン溶液 (2 mL) にトリエ
チルアミン (32 mg, 0.32 mmol), ベンゼンスルフォニルクロリド (48 mg, 0.27
mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応終了後 1N 塩酸水溶液で処理し、酢酸エ
チルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、
10 粗物を得た。得られた粗物を分取用 TLC (クロロホルム：メタノール = 10 : 1)
で精製し、目的物を黄色結晶 (132 mg, 99 % 収率) で得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.45 (d, A part of AB,
J = 16.3 Hz, 1H), 3.58 (d, B part of AB, J = 16.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.86-3.95
(m, 1H), 4.24 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.3
15 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.4
Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.20
(s, 1H), 9.39 (s, 1H).; MS (EI) m / z; 541 [M]⁺, 507, 397, 320, 120 (bp). ;
mp. 211.7-211.8 °C.

合成例 2

20 (3R, 4S)-6-(4-メトキシフェニルアセチルアミド)-3, 4-ジヒド
ロ-2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-7-ニトロ-2H-1-ベンゾピラン-
4-(4-フルオロベンゼンスルホニル) アミド



上記方法に準じ 4-フルオロフェニルスルホニルクロリド (53 mg, 0.27 mmol) を
 用い、目的物を黄色結晶 (144 mg, 100 % 収率) で得た (以下、合成例化合物 2 と
 記載する)。

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.47 (d, A part of AB, J = 16.3 Hz, 1H), 3.60 (d, B part of AB, J = 16.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.23 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 9.46 (s, 1H). ; MS (EI)
- 10 m / z: 559 [M]⁺, 524, 395 (bp), 319, 245.; mp. 198.8-198.9 °C.

[製剤例]

製剤例 1

錠剤

	合成例化合物 2	1 0 g
15	乳 糖	2 6 0 g
	微結晶セルロース	6 0 0 g
	コーンスターチ	3 5 0 g
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 0 g
	CMC-Ca	1 5 0 g
20	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>3 0 g</u>
	全 量	1, 5 0 0 g

上記成分を常法により混合したのち 1 錠中に 1 mg の活性成分を含有する糖衣錠
 1 0, 0 0 0 錠を製造する。

製剤例 2

25 カプセル剤

	合成例化合物 2	1 0 g
	乳 糖	4 4 0 g
	微結晶セルロース	1, 0 0 0 g
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5 0 g</u>
5	全 量	1, 5 0 0 g

上記成分を常法により混合したのちゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有するカプセル剤10,000カプセルを製造する。

製剤例 3

軟カプセル剤

10	合成例化合物 2	1 0 g
	PEG 4 0 0	4 7 9 g
	飽和脂肪酸トリグリセライド	1, 5 0 0 g
	ハッカ油	1 g
	<u>ポリソルベート (Polysorbate) 80</u>	<u>1 0 g</u>
15	全 量	2, 0 0 0 g

上記成分を混合したのち常法により3号軟ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に1mgの活性成分を含有する軟カプセル剤10,000カプセルを製造する。

製剤例 4

軟膏

20	合成例化合物 2	1. 0 g
	流動パラフィン	1 0. 0 g
	セタノール	2 0. 0 g
	白色ワセリン	6 8. 4 g
	エチルパラベン	0. 1 g
25	<u>1-メントール</u>	<u>0. 5 g</u>
	全 量	1 0 0. 0 g

上記成分を常法により混合し、1%軟膏とする。

製剤例 5

坐剤

	合成例化合物 2	1 g
	ウィットップゾール H 1 5 *	4 7 8 g
	ウィットップゾール W 3 5 *	5 2 0 g
5	<u>ポリソルベート (Polysorbate) 80</u>	<u>1 g</u>
	全 量	1, 0 0 0 g

「* トリグリセライド系化合物の商標名

ウィットップゾール=W i t e p s o l」

- 上記成分を常法により熔融混合し、坐剤コンテナに注ぎ冷却固化して 1 m g の
- 10 活性成分を含有する 1 g 坐剤 1, 0 0 0 個を製造する。

製剤例 6

注射剤

	合成例化合物 2	1 m g
	注射用蒸留水	5 m L
15	用時、溶解して用いる。	

〔薬理試験例〕

薬理試験例 1

左心房筋および右心室乳頭筋における不応期に及ぼす影響

試験方法

- 20 モルモットより心臓を摘出し、95%O₂+5%CO₂を通気した Krebs-Henseleit 溶液中にて、左心房あるいは右心室乳頭筋を分離した。標本は、電気刺激装置を用いて、1Hz、刺激に反応する閾値の 1.5 倍の電圧で刺激（基本的な刺激；S 1）し、その時発生する収縮を FD ピックアップ、歪圧力アンプを介して熱ペンレコーダーに記録した。
- 不応期は、測定可能な収縮が結果として生じる S 1 および特別な刺激（S 2）の間の最も小さな間隔として定義した。S 1 と S 2 の間隔は左心房筋標本では 150m 秒から開始し、100m 秒までは 10m 秒ずつ、その後は 5m 秒ずつ不応期に至るまで短縮させ、右心室乳頭筋標本では 300m 秒から開始し、10m 秒ずつ不応期に至るまで短縮させた。なお、S 2 は刺激に反応する閾値の 2 倍に設定した。実験温度は、36±1℃と
- 25

した。なお、溶媒は、左心房筋および右心室乳頭筋いずれの不応期にも影響しなかった。化合物を添加する前の基本的な値を測定後、化合物を累積的に添加して、各濃度 15 分間インキュベーションした後に不応期を測定した。

結果

- 5 本発明に係わる化合物は、濃度依存的かつ心房に選択性を持つ強力な不応期延長作用を示した（表 1 参照）。

【表 1】

化合物 (合成例No.)	不応期延長率 (%)		
	1 μ M	10 μ M	100 μ M
1	10	20	50
2	11	33	67

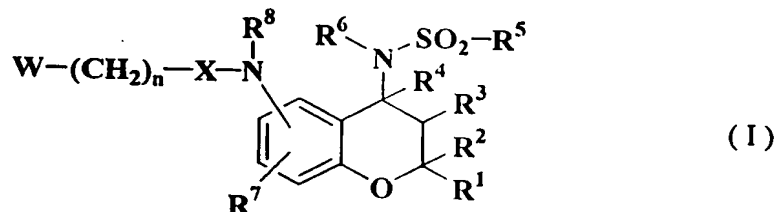
10 産業上の利用分野

本発明化合物は、不応期延長作用を示し、不整脈の改善に有用である。

従って、本発明は、有用な不整脈治療剤を提供することができる。

請求の範囲

1. 次式 (I)



〔式中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して水素原子又は C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基又は水酸基により任意に置換されていてもよい。）を意味し、

R^3 は、水酸基若しくは $-OC(=O)R^9$ （ R^9 は C_{1-4} アルキル基を意味する）を意味するか又は R^4 と一緒にになって結合を意味し、

R^4 は、水素原子を意味するか又は R^3 と一緒にになって結合を意味し、

10 R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基又は C_{3-6} シクロアルキル基を意味し、

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 C_{1-6} アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、 C_{3-6} シクロアルキル基（該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。）、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシル基、水酸基、ホルムアミド基、シアナミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基（該アルキルアミノ基及びジ C_{1-6} アルキルアミノ基は、何れもハロゲン原子、

- カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていてもよい。)、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基 {該
- 5 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基及び C_{1-6} アルキルカルボニル基は、何れもハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい) により
- 10 任意に置換されていてもよい。} 又はアリールオキシカルボニル基 {該アリールオキシカルボニル基は、ハロゲン原子、アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基 (該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい)、ホルミル基、シアノ基又はニトロ基により任意に置換されていても
- 15 よい} を意味し、

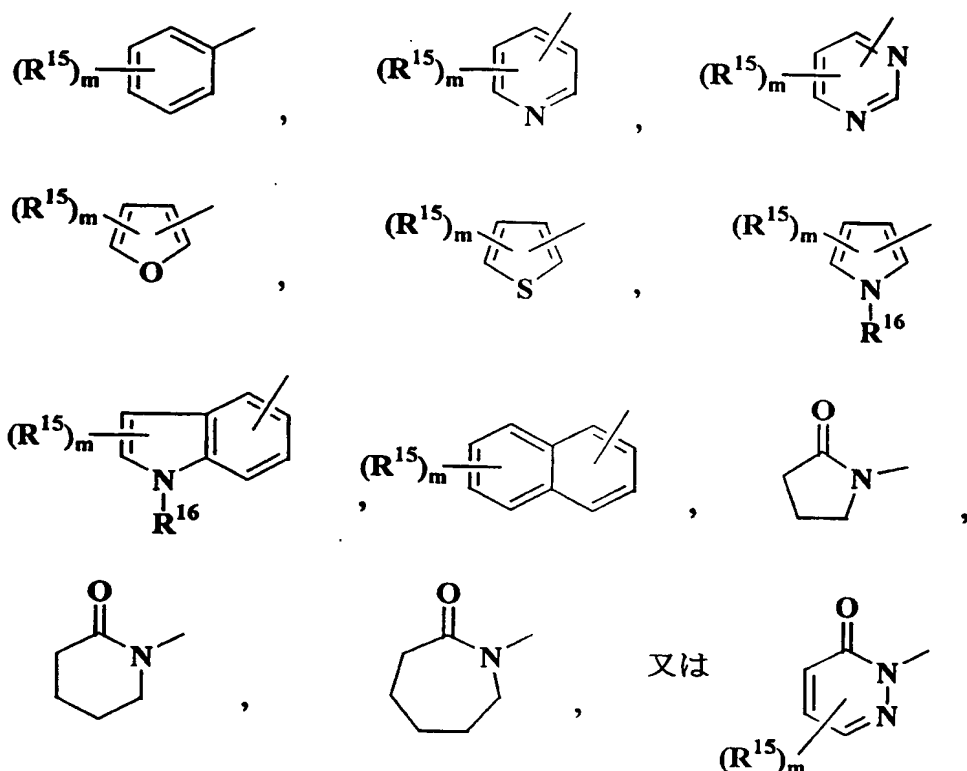
- R^5 は2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基又はフェニル基 {該2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基及びフェニル基は1-3個の R^{10} (R^{10} はハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アセタミド
- 20 基、アミノ基、 $-NHR^{11}$ 又は $-NR^{12}R^{13}$ (R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} はそれぞれ独立して、 C_{1-4} アルキル基を意味する) を意味する。) により任意に置換されていてもよく、 R^{10} が2個又は3個場合、それぞれの R^{10} は同一又は異なってもよい。} を意味し、

R^6 は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を意味し、

n は、0-4の整数を意味し、

- 25 X は、 $C(=O)$ 、 CH_2 、 SO_2 又は $NR^{14}C(=O)$ (R^{14} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を意味する。) を意味し、

W は、



- {式中、 R^{15} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子により任意に置換されていてもよい）、
- 5 フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-4} アルキル基又は C_{1-4} アルコキシ基により任意に置換されていてもよい）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、ホルムアミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、ジ C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシル基又はアリアルカルボニル基を意味し、
- 10 m は、1 - 3の整数を意味し、 m が2又は3の時、 R^{15} は同一又は異なってもよい。

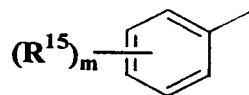
- 15 R^{16} は、水素原子又は C_{1-4} アルキル基を意味する}を意味する。}により表され

るクロマン誘導体又はその塩。

2. R^1 及び R^2 が、メチル基であり、 R^3 が、水酸基であり、 R^4 が、水素原子であり、 R^7 が、水素原子、ニトロ基又はシアノ基である請求項 1 記載のクロマン誘導体又はその塩。

5 3. R^{15} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基（該アルキル基はハロゲン原子又は C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ基（該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ホルムアミド基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノ基である請求項 2 記載のクロマン誘導体又はその塩。

10 4. W が、



である請求項 3 記載のクロマン誘導体又はその塩。

5. R^7 が、水素原子又はニトロ基であり、X が、 $C(=O)$ であり、 R^{15} が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基又はジ C_{1-6} アルキルアミノ基である請求項 4 記載のクロマン誘導体又はその塩。

6. 請求項 1 記載のクロマン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

7. 請求項 1 記載のクロマン誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする抗不整脈薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IntC17 C07D311/68, A61K31/352, 31/353, A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IntC17 C07D311/68, A61K31/352, 31/353, A61P9/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 860440, A1 (HOECHST AG), 26 August, 1998 (26.08.98) & DE, 19706675, A & JP, 10-231293, A & ZA, 9801376, A & CN, 1194982, A & CA, 2229947, A & KR, 98071530, A	1-7
A	EP, 842927, A1 (HOECHST AG), 20 May, 1998 (20.05.98) & DE, 19647000, A & JP, 10-139775, A & ZA, 9710243, A & CA, 2220533, A & US, 5849755, A & 98042412, A	1-7
A	EP, 779288, A1 (HOECHST AG), 18 June, 1997 (18.06.97) & DE, 19546736, A & JP, 9-176149, A & ZA, 9610461, A & CA, 2192916, A & KR, 97042540, A & US, 5811448, A	1-7
A	EP, 587188, A2 (E.R.SQUIBB & SONS INC.), 16 March, 1994 (16.03.94) & AU, 9346241, A & CA, 2105958, A & JP, 6-211761, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29 May, 2000 (29.05.00)

Date of mailing of the international search report
06 June, 2000 (06.06.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl¹ C07D311/68, A61K31/352, 31/353, A61P9/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl¹ C07D311/68, A61K31/352, 31/353, A61P9/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 860440, A1 (HOECHST AG), 26. 8月. 1998 (26. 08. 98) &DE, 19706675, A &JP, 10-231293, A &ZA, 9801376, A &CN, 1194982, A &CA, 2229947, A &KR, 98071530, A	1-7
A	EP, 842927, A1 (HOECHST AG), 20. 5月. 1998 (20. 05. 98) &DE, 19647000, A &JP, 10-139775, A &ZA, 9710243, A &CA, 2220533, A	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 05. 00

国際調査報告の発送日

06.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英 印

4 P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	&US, 5849755, A &98042412, A EP, 779288, A1 (HOECHST AG), 18. 6 月. 1997 (18. 06. 97) &DE, 19546736, A &JP, 9-176149, A &ZA, 9610461, A &CA, 2192916, A &KR, 97042540, A &US, 5811448, A	1-7
	EP, 587188, A2 (E. R. SQUIBB & SONS INC.) 16. 3月. 1994 (16. 03. 94) &AU, 9346241, A &CA, 2105958, A &JP, 6-211761, A	1-7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.